ANNEXE I
RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Humalog - HumaPen (100 UI/ml, 3,0 ml)
Insuline lispro

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Humalog - HumaPen est une solution aqueuse stérile, limpide, incolore d'insuline lispro ([Lys (B28), Pro (B29)] analogue de l'insuline humaine, obtenu à partir de l'ADNr) de pH 7,0 à 7,8. La dénomination insuline lispro est approuvé par INN, USAN et BAN.

Principe actif	Quantité par ml
insuline lispro (ADN d'origine recombinante produite par *E. Coli*)	100 UI

La concentration d'insuline lispro est de 3,5 mg d'insuline lispro par ml pour 100 UI/ml de produit.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution injectable dans un stylo injecteur pré-rempli/jetable, contenant une cartouche de 3,0 ml (100 UI/ml d'insuline lispro) pour administration parentérale par voie sous-cutanée.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

Traitement des patients atteints de diabète insulino-dépendant ou insulino-nécessitant pour maintenir un équilibre glycémique normal. Humalog - HumaPen est également indiqué pour la stabilisation initiale du diabète insulino-dépendant ou insulino-nécessitant. Humalog - HumaPen est un analogue de l'insuline d'action rapide et peut être utilisé en association avec une insuline de plus longue durée d'action. Humalog - HumaPen doit être utilisé avant le repas.

4.2. Posologie et mode d'administration

Le dosage est déterminé par le médecin, selon les besoins du patient.

Humalog - HumaPen doit être administré par injection sous-cutanée mais peut, également, bien que ce ne soit pas conseillé, être administré par injection intramusculaire.

L'administration sous-cutanée doit être effectuée dans les bras, les cuisses, les fesses ou l'abdomen. Les points d'injection doivent varier afin de ne pas utiliser le même point d'injection plus d'une fois par mois environ.

Lors de l'injection d'Humalog - HumaPen, s'assurer que l'aiguille n'a pas pénétré dans un vaisseau sanguin. Après injection, ne pas masser le point d'injection.

Humalog - HumaPen agit rapidement et possède une durée d'action (2 à 5 heures) plus courte que l'insuline rapide. Cette rapidité d'action permet d'administrer Humalog - HumaPen peu de temps avant les repas. L'évolution dans le temps de l'action de toute insuline peut varier de façon importante d'un sujet à un autre, ou à différents moments chez le même sujet. Comme pour toutes

les préparations d'insuline, la durée d'action d'Humalog - HumaPen dépend de la dose, du lieu d'injection, de la vascularisation, de la température et de l'activité physique.

Humalog - HumaPen peut être administré en association avec une insuline de plus longue durée d'action, sur les conseils du médecin.

4.3. Contre-indications

Hypoglycémie.

Hypersensibilité à l'insuline lispro ou à l'un de ses composants.

4.4. Mises en gardes et précautions particulières d'emploi

Le transfert à un autre type d'insuline ou à une autre marque doit se faire sous strict contrôle médical. Le changement de concentration, de marque (fabricant), de type d'insuline (rapide, NPH, lente, etc), d'espèce (animale, humaine, analogue d'insuline humaine), et/ou de méthode de fabrication (ADN recombinant vs. insuline d'origine animale) peut nécessiter une modification de posologie.

Les patients recevant Humalog - HumaPen peuvent nécessiter un changement de posologie par rapport à leurs insulines habituelles. Si une adaptation posologique est nécessaire, elle peut être faite lors de la première administration ou au cours des premières semaines ou des premiers mois.

Les patients dont la glycémie s'améliore de façon importante, grâce à l'insulinothérapie intensifiée, peuvent voir disparaître certains ou tous les symptômes précurseurs de l'hypoglycémie et doivent être informés des conséquences.

Quelques patients ayant présenté des réactions hypoglycémiques après passage d'une insuline d'origine animale à une insuline humaine ont signalé que les signes précurseurs de l'hypoglycémie étaient moins prononcés ou différents de ceux ressentis lors de leur traitement insulinique antérieur. L'hypoglycémie non corrigée ou les réactions d'hyperglycémie peuvent entraîner une perte de connaissance, un coma ou la mort.

Les besoins en insuline peuvent diminuer en présence d'une insuffisance rénale ou hépatique.

Les besoins en insuline peuvent augmenter au cours d'une maladie ou de perturbations affectives.

L'adaptation posologique peut être nécessaire si le patient augmente son activité physique ou modifie son régime habituel. L'exercice physique pratiqué juste après le repas peut augmenter le risque d'hypoglycémie.

Il n'y a pas de données suffisantes sur l'utilisation chez l'enfant de moins de 12 ans.

4.5. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interaction

Les besoins en insuline peuvent être augmentés par les médicaments à effet hyperglycémiant, tels que les contraceptifs oraux, les corticostéroïdes ou les traitements substitutifs par hormone thyroïdienne, le danazol, les bêta-2 stimulants (ritodrine, salbutamol, terbutaline).

Les besoins en insuline peuvent diminuer en présence de médicaments à effet hypoglycémiant, tels que les hypoglycémiants oraux, les salicylés (par exemple : l'aspirine), les sulfamides antibactériens, certains antidépresseurs, certains inhibiteurs de l'enzyme de conversion (captopril, enalapril), les bêtabloquants, l'octréotide, l'alcool.

Humalog - HumaPen ne doit pas être mélangé avec des insulines d'origine animale.

Le médecin doit être consulté en cas de prise simultanée d'autres médicaments avec Humalog - HumaPen

4.6. Utilisation au cours de la grossesse et de l'allaitement

Il n'y a pas de données suffisantes sur l'utilisation d'Humalog - HumaPen chez la femme enceinte.

Il est essentiel de maintenir un bon équilibre glycémique chez la patiente traitée avec de l'insuline (diabète insulino-dépendant ou gestationnel) pendant toute la grossesse. Les besoins en insuline chutent habituellement au cours du premier trimestre et augmentent au cours des deuxième et troisième trimestres. Les patientes diabétiques doivent informer leur médecin si elles sont enceintes ou envisagent une grossesse. Une surveillance attentive de la glycémie et de l'état de santé général est primordiale pendant la grossesse.

Les patientes diabétiques allaitantes peuvent nécessiter une adaptation de la dose d'insuline, de leur régime ou des deux.

4.7. Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

L'utilisation de doses thérapeutiques correctes d'insuline n'a pas d'effet connu sur l'aptitude à conduire des véhicules ou à utiliser des machines.

4.8. Effets indésirables

L'hypoglycémie est l'effet indésirable le plus fréquent lors du traitement insulinique chez le patient diabétique. L'hypoglycémie sévère peut entraîner la perte de connaissance allant, dans des cas extrêmes, jusqu'à la mort.

Une allergie locale peut survenir occasionnellement et se manifester par une rougeur, un oedème et des démangeaisons au point d'injection. Cette réaction, habituellement, disparaît en quelques jours voire quelques semaines. Dans certains cas, cette réaction peut être liée à des facteurs autres que l'insuline, tels que des produits irritants contenus dans le désinfectant cutané ou une mauvaise technique d'injection. L'allergie générale, moins fréquente mais potentiellement plus grave, correspond à une généralisation de l'allergie à l'insuline. Elle peut entraîner une éruption généralisée sur tout le corps , une dyspnée, une respiration sifflante, une baisse de la pression artérielle, une accélération du pouls et une transpiration. Les cas sévères d'allergie généralisée peuvent menacer le pronostic vital.

Une lipodystrophie peut apparaître au site d'injection.

4.9. Surdosage

Il n'existe aucune définition spécifique du surdosage insulinique. En effet, la glycémie résulte d'interactions complexes entre les taux d'insuline sérique, la disponibilité du glucose et d'autres processus métaboliques. L'hypoglycémie peut être due à un excès d'insuline ou d'insuline lispro par rapport à l'apport alimentaire et à l'effort physique.

L'hypoglycémie peut se manifester par une apathie, une confusion, des palpitations, des céphalées, des sueurs et des vomissements.

Les épisodes d'hypoglycémie légère seront compensés par l'administration orale de glucose ou d'autres produits sucrés.

Une hypoglycémie modérément sévère peut être corrigée par l'administration intramusculaire ou sous-cutanée de glucagon, suivie d'une réalimentation lorsque le patient sera suffisamment rétabli. Les patients qui ne répondent pas au glucagon peuvent recevoir une solution de sérum glucosé par voie intraveineuse.

En cas de coma hypoglycémique, le glucagon devra être administré par voie intramusculaire ou sous-cutanée. Cependant, s'il n'y a pas de glucagon disponible ou si le patient n'y répond pas, on

injectera une solution de sérum glucosé par voie intraveineuse. Dès que le patient aura repris connaissance, un repas lui sera donné.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

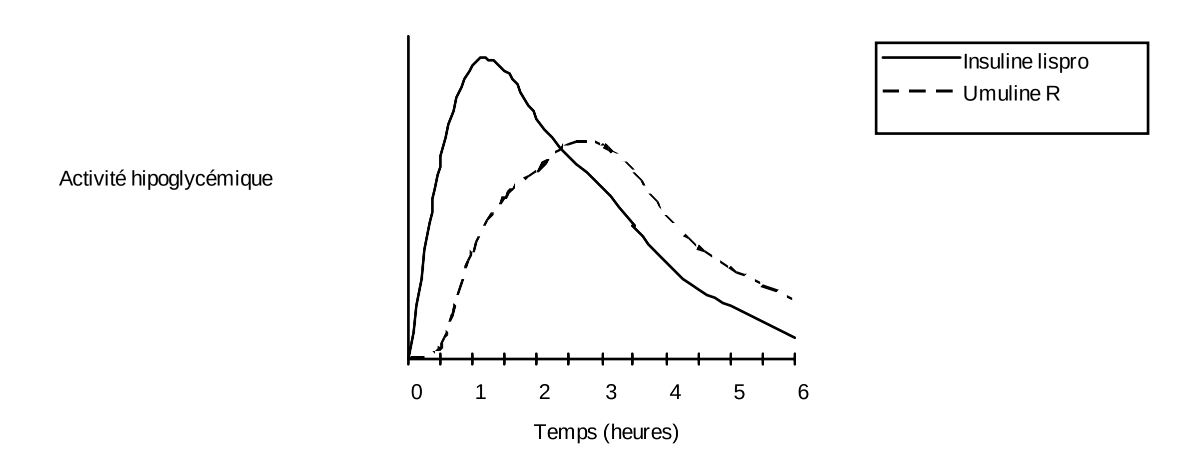
5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmaco-thérapeutique : Analogue rapide de l'insuline humaine, code ATC : A10A B04

L'activité principale de l'insuline lispro est la régulation du métabolisme glucidique.

De plus, les insulines possèdent plusieurs actions anaboliques et anti-cataboliques dans différents tissus. Dans le tissu musculaire, ces effets comprennent une augmentation de la synthèse du glycogène, d'acides gras, du glycérol, de protéines et une augmentation de la fixation des acides aminés ; ainsi qu'une diminution de la glycogénolyse, de la glycogénèse, de la cétogénèse, de la lipolyse, du catabolisme protéique et de l'élimination des acides aminés.

L'insuline lispro possède un délai d'action rapide (environ 15 minutes), permettant ainsi son administration peu de temps avant les repas (dans les 15 minutes précédant le repas) par rapport à l'insuline rapide (administration 30 à 45 minutes avant les repas). L'insuline lispro agit rapidement et possède une durée d'action plus courte (2 à 5 heures) que l'insuline rapide. Comme pour toutes les préparations d'insuline, l'action de l'insuline lispro en fonction du temps, peut varier d'un sujet à l'autre ou d'une fois sur l'autre chez un même sujet et dépend du site d'injection, de la vascularisation, de la température et de l'activité physique. Le schéma suivant montre le profil d'activité type, après injection sous-cutanée.



La représentation, ci-dessus, reflète la quantité relative de glucose en fonction du temps nécessaire pour maintenir la glycémie proche de la valeur à jeun et est un indicateur de l'effet de ces insulines sur le métabolisme du glucose en fonction du temps.

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

La pharmacocinétique de l'insuline lispro révèle une absorption rapide et un pic sanguin atteint 30 à 70 minutes après l'administration sous-cutanée. Pour déterminer la signification clinique de cette cinétique, il est plus approprié d'examiner les courbes d'utilisation du glucose (présentées au paragraphe 5.1).

5.3. Données de sécurité précliniques

Dans les tests *in vitro,* y compris la fixation sur les récepteurs à insuline et les effets sur les cellules en phase de croissance, l'insuline lispro s'est comportée de façon très semblable à l'insuline humaine. Des études ont montré que la dissociation de la liaison de l'insuline lispro au récepteur à l'insuline est équivalente à celle de l'insuline humaine. Les études de toxicologie

aiguë, à un mois et à 12 mois n'ont pas permis de mettre en évidence d'effets toxiques significatifs.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Chaque cartouche contient de l'insuline lispro ainsi que les excipients suivants :
(a) Méta-crésol [3,15 mg/ml], (b) glycérol, (c) phosphate de sodium dibasique heptahydraté,
(d) oxyde de zinc, (e) eau pour préparations injectables, (f) acide chlorhydrique, (g) hydroxyde de sodium
dont la fonction est précisée:
(a) conservateur et stabilisant, (b) agent isotonique, (c) tampon, (d) stabilisant, (e) véhicule,
(f) ajustement du pH, (g) ajustement du pH.

6.2. Incompatibilités

Humalog - HumaPen ne doit pas être mélangé avec des préparations d'insuline d'origine animale.

6.3. Durée de conservation

Deux ans dans les conditions de conservation appropriées. Après ouverture, la durée de conservation est de 28 jours.

6.4. Précautions particulières de conservation

Humalog - HumaPen doit être conservé au réfrigérateur entre +2° et +8° C et ne doit être ni congelé, ni exposé à une chaleur excessive ou au soleil. En cours d'utilisation, Humalog - HumaPen peut être conservé à température ambiante (inférieure à 30°C) pendant 28 jours et ne doit pas être réfrigéré.

6.5. Nature et contenu de l'emballage

La solution est remplie aseptiquement dans des cartouches en verre de Type I. Le verre est conforme à la pharmacopée européenne. Les récipients sont ensuite fermés par un bouchon en butyl ou halobutyl, et par une tête de piston. Le piston et/ ou la cartouche en verre auront pu être traitées par une émulsion de diméthicone ou de silicone. Les systèmes de fermeture sont sertis par une capsule en aluminium. Les cartouches sont scellées dans un stylo injecteur jetable, le stylo HumaPen. Les aiguilles ne sont pas fournies.

L'emballage contient 5 stylos de 3 ml Humalog - HumaPen.

6.6. Instructions pour l'utilisation et la manipulation, et l'élimination (le cas échéant)

a) <u>Préparation d'une dose</u>

1) Examiner la solution d'Humalog - HumaPen.

Elle doit être limpide et incolore. Ne pas utiliser la solution d'Humalog - HumaPen si elle apparaît trouble, épaissie ou légèrement colorée, ou si elle présente des particules visibles.

2) Mise en place de l'aiguille sur le stylo

Essuyez le joint en caoutchouc avec de l'alcool. Retirez la languette en papier de l'aiguille. Vissez à fond l'aiguille munie de son capuchon sur l'extrémité du stylo. Tenir le stylo, l'aiguille dirigée vers le haut et ôter le capuchon extérieur et le cache de l'aiguille.

3) Réglage du stylo (vérification du débit d'insuline)

(a) La flèche doit apparaître dans la fenêtre de lecture. Si la flèche n'est pas affichée, tournez le bouton de dosage/injection dans le sens des aiguilles d'une montre jusqu'à l'affichage de la flèche et jusqu'à ce que vous détectiez un cran d'arrêt.

(b) Tirez le bouton de dosage/injection (dans le sens de la flèche) jusqu'à ce que le chiffre "0" apparaisse dans la fenêtre de lecture. Une dose ne peut être réglée tant que le bouton de dosage/injection n'est pas tiré.

(c) Tournez le bouton de dosage/injection dans le sens des aiguilles d'une montre jusqu'à l'affichage du chiffre "2".

(d) Tenez le stylo verticalement, l'aiguille dirigée vers le haut, et donnez de petites tapes sur le côté du stylo pour que toutes les bulles présentes remontent à la surface. Pressez le bouton de dosage/injection jusqu'à ce qu'un déclic audible se produise. Une petite goutte d'insuline doit se former à l'extrémité de l'aiguille. Si la goutte d'insuline n'apparaît pas, répétez les étapes ci-dessus.

(e) Réglez toujours le stylo (vérification du débit d'insuline) avant chaque injection. Une erreur de réglage du stylo peut se traduire par une dose inexacte.

4) Réglage de la dose

(a) Tournez le bouton de dosage/injection dans le sens des aiguilles d'une montre jusqu'à ce que la flèche apparaisse dans la fenêtre de lecture et jusqu'à ce que vous détectiez un cran d'arrêt.

(b) Tirez le bouton de dosage/injection (dans le sens de la flèche) jusqu'à ce que le chiffre "0" apparaisse dans la fenêtre de lecture. Une dose ne peut être réglée tant que le bouton de dosage/injection n'est pas tiré.

(c) Tournez le bouton de dosage/injection dans le sens des aiguilles d'une montre jusqu'à ce que la dose désirée apparaisse dans la fenêtre de lecture. Si vous avez sélectionné une dose trop élevée, tournez le bouton de dosage/injection vers l'arrière (dans le sens contraire des aiguilles d'une montre) jusqu'à ce que la dose correcte soit affichée. Une dose supérieure aux nombre d'unités restant dans la cartouche ne peut être sélectionnée.

b) <u>Injection d'une dose</u>

1. Se laver les mains.

2. Choisir un site d'injection.

3. Nettoyer la peau à l'aide d'un coton imbibé d'alcool.

4. Retirer le capuchon de l'aiguille.

5. Stabiliser la peau en étirant ou en pinçant une zone de peau assez large. La piquer selon les instructions.

6. Appuyer sur le bouton avec le pouce jusqu'à ce que se produise un déclic audible. Attendez 5 secondes.

7. Retirer l'aiguille et appliquer une pression doucement sur le point d'injection pendant quelques secondes. Ne pas frotter la peau.

8. Une fois l'injection terminée, retirer l'aiguille du stylo à l'aide du capuchon extérieur de l'aiguille. Cette opération permet de maintenir Humalog - HumaPen stérile et empêche les fuites. Elle empêche également tout retour d'air dans le stylo et le colmatage de l'aiguille. Ne pas réutiliser l'aiguille. Jeter l'aiguille dans un récipient approprié. Aiguilles et stylos ne doivent pas être partagés.

Le stylo pré-rempli peut être utilisé jusqu'à ce qu'il soit vide. Débarassez-vous de votre stylo proprement ou recyclez-le.

9 Replacez le capuchon sur le stylo.

10. Varier les points d'injection afin que le même point ne soit pas utilisé plus d'une fois par mois environ.

11. Le bouton de dosage/injection doit être poussé à fond avant de ré-utiliser le stylo.

c) Mélange d'insuline

Ne pas mélanger de l'insuline en flacon avec de l'insuline en cartouche.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

Eli LILLY Nederland B.V, Krijtwal 17 -23, 3432 ZT Nieuwegein, Pays Bas.

8. NUMERO AU REGISTRE COMMUNAUTAIRE DES MEDICAMENTS

9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION / DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

ANNEXE II
TITULAIRES DES AUTORISATIONS DE FABRICATION RESPONSABLES DE LA LIBÉRATION DES LOTS ET CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION

A. TITULAIRES DES AUTORISATIONS DE FABRICATION

Fabricants responsables de la libération des lots

Lilly France S.A., Rue du Colonel Lilly, 67640 Fegersheim, France
Autorisation de fabrication délivrée le 22 mai 1995 par l'Agence du Médicament, France.

Lilly S.A., Avda. de la Industria 30, Polígono Industrial 28100, Alcobendas (Madrid), Espagne.
Autorisation de fabrication délivrée le 23 juin 1994 par le Ministerio de Sanidad y Consumo, Espagne.

B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION

Médicament soumis à prescription médicale renouvelable.

ANNEXE III
ETIQUETAGE ET NOTICE

A - ETIQUETAGE

ETIQUETTE

EU/X/9X/00X/00X HP 8725

3,0 ml

Humalog - HumaPen

100 UI/ml (3,5 mg/ml)

Insuline lispro

Solution injectable par voie sous-cutanée

A utiliser avant / Lot N°

BOITE

EU/X/9X/00X/00X HP 8725

5 stylos de 3 ml

Humalog - HumaPen

100 UI/ml (3,5 mg/ml)

Insuline lispro

(ADN d'origine recombinante)

A conserver entre + 2° et + 8°C.

Ne pas congeler.

En cours d'utilisation, les stylos peuvent être conservés à température ambiante (inférieure à 30°C) pendant 28 jours, mais ne doivent pas être exposés au soleil ni à une chaleur excessive.

Les stylos entamés ne doivent pas être réfrigérés.

Ne pas laisser à la portée des enfants.

Solution injectable par voie sous-cutanée.

Médicament soumis à prescription médicale.

Excipients : glycérol - oxyde de zinc - phosphate de sodium dibasique heptahydraté - méta-crésol (conservateur) - eau pour préparations injectables.

Hydroxyde de sodium et/ou acide chlorydrique peuvent être ajoutés pour ajuster le pH.

Eli Lilly Nederland B.V.
Krijtwal 17-23, 3432 ZT, Nieuwegein
Pays-Bas

---

5 stylos de 3 ml

Humalog - HumaPen

100 UI/ml (3,5 mg/ml)

Insuline lispro

A utiliser avant / Lot N°

Humalog - HumaPen

Insuline lispro

IMPORTANT: LIRE ATTENTIVEMENT LA NOTICE INTERIEURE

B- NOTICE

Humalog - HumaPen (100 UI/ml, 3,0 ml)
(Insuline lispro)

Ce que vous devez savoir à propos d'Humalog - HumaPen

Veuillez lire attentivement cette notice préalablement à l'emploi d'Humalog - HumaPen. Cette notice ne fournissant pas nécessairement toutes les informations concernant Humalog - HumaPen dont vous pourriez avoir besoin, veuillez consulter votre médecin traitant, pharmacien ou personnel infirmier si vous avez d'autres questions à poser. Cette notice ne s'applique qu'à Humalog - HumaPen.

Qu'est-ce qu'Humalog - HumaPen ?

Votre médicament s'appelle Humalog - HumaPen, 100 UI/ml, solution injectable par voie sous-cutanée. Il est utilisé dans le traitement du diabète. Son principe actif est l'insuline lispro. Il s'agit d'une forme d'insuline humaine. Son action est plus rapide que l'insuline humaine normale car la molécule d'insuline a été légèrement modifiée. Vous utiliserez normalement Humalog - HumaPen dans les 15 minutes précédant les repas. Sa concentration est de 100 unités internationales/millilitre (100UI/ml) de solution injectable et la contenance d' Humalog - HumaPen est de 300 unités internationales (3 millilitres). Humalog contenu dans le stylo HumaPen est le même produit que celui contenu dans les cartouches d'Humalog. Humalog - HumaPen possède simplement une cartouche incorporée. Vous ne pouvez plus utiliser le stylo lorsqu'il est vide.

Humalog - HumaPen contient, par ailleurs, les composants inactifs suivants : m-crésol, glycérol, phosphate de sodium di-basique heptahydraté, oxyde de zinc et eau pour préparations injectables. L'hydroxyde de sodium et/ou l'acide chlorydrique peuvent avoir été utilisés pour ajuster le pH.

Vérifier toujours la désignation du stylo et le type d'insuline figurant sur le conditionnement et l'étiquette du stylo obtenu auprès de votre pharmacien. Assurez-vous que vous avez l'Humalog- HumaPen prescrit par votre médecin.

Humalog - HumaPen est produit par "la technique de l'ADN recombinant". Il s'agit d'une forme modifiée d'insuline humaine qui est par conséquent différente des autres insulines humaines et des insulines animales. L'insuline humaine, à laquelle Humalog - HumaPen est étroitement apparenté, est une hormone naturelle produite par le pancréas.

Humalog - HumaPen est fabriqué par :

- Lilly France S.A., Rue du Colonel Lilly, 67640 Fegersheim - France
- Lilly S.A., Avda de la Industria 30, Poligono Industrial 28100, Alcobendas (Madrid), Espagne.

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché est : Eli Lilly Nederland B.V., Krijtwal 17 - 23, 3432 ZT, Nieuwegein, Pays-Bas.

Pourquoi utiliser Humalog- HumaPen ?

Vous êtes diabétique lorsque votre pancréas ne produit pas suffisamment d'insuline pour réguler le niveau de glucose dans votre sang. Humalog- HumaPen remplace votre propre insuline lorsque vous êtes diabétique et assure un contrôle à long terme. Son action est très rapide et plus courte que celle d'une insuline rapide.

Votre médecin peut vous prescrire Humalog- HumaPen en association avec une insuline humaine d'action plus prolongée. Une notice spécifique accompagne cette autre insuline. Ne changez pas

d'insuline sauf sur avis de votre médecin. Observez la plus grande prudence si vous changez d'insuline.

Préalablement à toute injection d'Humalog- HumaPen

Assurez-vous que vous pouvez utiliser Humalog- HumaPen

- **Si vous estimez qu'une hypoglycémie (abaissement du sucre dans le sang) est imminente, n'injectez pas Humalog - HumaPen et ne prenez pas le volant. Il est indiqué plus loin dans cette notice un moyen vous permettant de prendre en charge une hypoglycémie légère.**

- Au cas où vous auriez déjà eu une réaction allergique à Humalog- HumaPen (voir section D) signalez-le à votre médecin, pharmacien ou personnel infirmier.

- Si votre glycémie est bien contrôlée par votre insuline actuelle, vous pourrez ne pas ressentir les symptômes annonciateurs de l'hypoglycémie. Ces symptômes sont énumérés ultérieurement. Réfléchissez soigneusement quant au moment où vous prenez vos repas, à la fréquence de votre exercice physique, ainsi qu'à vos activités. Vous devrez étroitement surveiller les niveaux de sucre dans votre sang grâce à des tests fréquents de votre glycémie.

- Quelques patients ayant présenté des hypoglycémies après passage d'une insuline animale à une insuline humaine ont rapporté qu'après transfert à l'insuline humaine, les symptômes d'hypoglycémie étaient moins prononcés ou différents de ceux provoqués par une insuline animale. En cas d'observations fréquentes d'hypoglycémie ou si vous avez des difficultés à les reconnaître, parlez-en avec votre médecin.

Si vous répondez par l'AFFIRMATIVE à l'une des questions suivantes, informez-en votre médecin, pharmacien ou personnel infirmier.

- Etes-vous récemment tombé malade?

- Prenez-vous **d'autres** médicaments? Vos besoins en insuline pourront être différents si vous prenez une pilule contraceptive, des corticostéroïdes, des hormones thyroïdiennes, des hypoglycémiants oraux, de l'aspirine, des sulfamides antibactériens, de l'octréotide, des "béta 2 stimulants" (ex. ritodrine, salbutamol ou terbutaline) ou certains antidépresseurs.

- Avez-vous des problèmes rénaux ou de foie ?

- Faites-vous davantage d'exercice que d'habitude ?

- Etes-vous enceinte ou l'envisagez-vous? Allaitez-vous? Les besoins en insuline diminuent généralement durant les trois premiers mois de grossesse et augmentent ensuite. Si vous allaitez, l'administration de votre insuline devra peut-être être adaptée ainsi que votre régime alimentaire.

- Le patient est-il un enfant de moins de 12 ans ?

Vos besoins en insuline pourront aussi varier si vous prenez de l'alcool.

Si vous envisagez de vous rendre à l'étranger, pensez à en informer votre médecin, pharmacien ou personnel infirmier. Les différences d'heures entre les pays pourront exiger que les injections et les repas aient lieu à des heures différentes de vos heures habituelles.

Emploi d'Humalog- HumaPen

Posologie

- Vous devez normalement injecter Humalog - HumaPen dans les 15 minutes précédant chaque repas. Votre médecin vous aura avisé de la dose exacte de l'injection, de son heure et de sa fréquence. Ces consignes vous sont exclusivement réservées. Observez-les à la lettre et rendez vous régulièrement chez votre médecin.

- Tout changement de type d'insuline employée (passage, par exemple, d'une insuline humaine ou animale à Humalog - HumaPen) peut nécessiter un changement de dose. Si une adaptation de la dose est nécessaire, elle peut être faite lors de la première injection ou au cours des premières semaines ou des premiers mois.

- Injectez Humalog - HumaPen sous la peau. Humalog - HumaPen peut, si votre médecin vous l'a ordonné, être injecté dans un muscle.

Préparation d'Humalog - HumaPen

- Humalog - HumaPen est une solution et il n'est donc pas nécessaire de la mélanger. Vous ne devez l'utiliser **que** si elle a l'apparence de l'eau. Le liquide doit être transparent, incolore et exempt de toutes particules. Vérifiez-le avant chaque injection.

Avant d'utiliser votre stylo (consultez votre manuel d'utilisation)

- Lavez-vous d'abord les mains.

- Lisez les instructions pour l'utilisation de votre stylo à insuline pré-rempli et suivez les attentivement. En voici quelque unes :

- Utilisez une aiguille propre (les aiguilles ne sont pas fournies).

- Chassez les bulles d'air de votre stylo. Il peut persister quelques petites bulles d'air dans Humalog - HumaPen. Ces bulles sont inoffensives. Toutefois, si la taille des bulles est trop importante, l'injection de votre dose sera moins précise.

Injection d'Humalog - HumaPen

- Avant de procéder à l'injection, nettoyez soigneusement la peau à l'aide d'un coton imbibé d'alcool. Injectez sous la peau comme on vous l'a appris. N'injectez pas directement dans une veine. Après l'injection laissez l'aiguille encore 5 secondes sous la peau pour être sûr que toute la dose a bien été injectée. Ne frottez pas l'endroit où vous venez de faire l'injection. Assurez-vous que vous injectez à une distance d'au moins 1 cm de la dernière injection et que vous observez une "rotation" des emplacements d'injection, comme on vous l'a appris.

Après l'injection

- Une fois l'injection terminée, retirer l'aiguille du stylo à l'aide du capuchon extérieur de l'aiguille. Cette opération permet de maintenir l'insuline stérile et empêche les fuites. Elle empêche également tout retour d'air dans le stylo et le colmatage de l'aiguille. Ne partagez ni vos aiguilles, ni votre stylo avec qui que ce soit. Replacez le capuchon sur le stylo.

Injections ultérieures

- Lors de chaque utilisation d'Humalog - HumaPen, vous devez utiliser une nouvelle aiguille. Avant chaque injection, chassez les bulles d'air. Vous pouvez vous assurer de la quantité d'insuline restante en tenant le stylo, l'aiguille pointée vers le bas. L'échelle qui figure sur la cartouche indique le nombre d'unités libérées.

- Ne mélangez aucune autre insuline dans votre stylo pré-rempli jetable. N'utilisez plus le stylo une fois vide. Débarassez-vous en en suivant les instructions de votre pharmacien ou de votre personnel infirmier.

En cas d'urgence ou de surdosage

Si votre glycémie est basse, prenez des préparations glucosées par voie orale ou du sucre, puis, consommez des fruits ou des biscuits et reposez-vous. Ceci vous permettra fréquemment de maîtriser une hypoglycémie sans gravité ou un surdosage mineur d'insuline. En cas d'aggravation, si votre respiration est superficielle et si votre peau devient pâle, avisez-en immédiatement votre médecin. Une injection de glucagon peut traiter une hypoglycémie assez grave. Prenez du glucose ou du sucre après l'injection de glucagon. Si vous n'obtenez aucune réaction au glucagon, un traitement hospitalier sera nécessaire. Demandez à votre médecin des renseignements concernant le glucagon.

Si des hypoglycémies ou des hyperglycémies (voir A et B) ne sont pas traitées, il peut s'ensuivre des complications sérieuses telles que des céphalées, des nausées, des vomissements, une déshydratation, des évanouissements, un coma voire même le décès du malade.

Ayez toujours avec vous des seringues et un flacon d'Humalog supplémentaire ainsi qu'un stylo et des cartouches, au cas où vous perdriez ou endomageriez votre stylo ou vos cartouches.

Ayez toujours avec vous un document indiquant que vous êtes diabétique.

Ayez toujours du sucre avec vous.

Quand vous utilisez votre insuline

Problèmes courants du diabète

A. Hypoglycémie

Hypoglycémie ("hypo" = abaissement du sucre dans le sang) signifie qu'il n'y a pas suffisamment de sucre dans le sang et peut être provoquée par :

- une dose trop élevée d'Humalog - HumaPen ou d'une autre insuline;
- le fait que vous sautiez ou retardiez vos repas ou changiez de régime alimentaire;
- des exercices ou des activités intenses juste avant ou après un repas;
- une infection ou une maladie (en particulier des diarrhées ou vomissements);
- des besoins différents en insuline;
- une insuffisance rénale ou hépatique en voie d'aggravation;
- les boissons alcoolisées ainsi que certains médicaments sont susceptibles d'influencer votre glycémie.

Les premiers symptômes de l'hypoglycémie apparaissent habituellement rapidement et comprennent :

- fatigue
- nervosité ou tremblements
- maux de tête
- accélération du pouls
- malaise
- sueurs froides

B. Hyperglycémie et acidocétose diabétique

L'hyperglycémie ("hyper" = trop de sucre dans le sang) signifie que vous n'avez pas suffisamment d'insuline. L'hyperglycémie peut être provoquée par le fait que:

- vous n'avez pas pris votre dose d'Humalog - HumaPen ou d'une autre insuline;
- vous prenez moins d'insuline que la dose prescrite par votre médecin;
- votre alimentation dépasse de beaucoup les limites permises par votre régime alimentaire ou
- vous êtes atteint d'une fièvre, d'une infection ou vous êtes en état de stress.

L'hyperglycémie peut entraîner une acidocétose diabétique. Les premiers symptômes se manifestent lentement. Parmi ceux-ci, citons les suivants:

- somnolence
- rougeur au visage
- soif
- absence d'appétit
- odeur acétonique de l'haleine
- sensation de malaise

Les symptômes graves sont une respiration difficile et un pouls rapide.

Consultez votre médecin immédiatement.

C. En cas de maladie

Si vous êtes malade et plus particulièrement, si vous vous sentez malade ou si vous avez des nausées, vos besoins en insuline pourront être différents**. Même si vous ne vous alimentez pas normalement, vous avez néanmoins toujours besoin d'insuline.** Testez vos urines ou votre sang, suivez les instructions qui vous ont été données dans ce cas et consultez votre médecin.

D. Allergie à l'insuline

Allergie locale : une allergie locale peut survenir et se manifester par une rougeur, un oedème et des démangeaisons au point d'injection. Cette réaction disparaît habituellement en quelques jours voire quelques semaines. Consultez votre médecin si ceci vous arrive.

Allergie générale : cette allergie à l'insuline n'est pas fréquente. En voici les symptômes :

- éruption généralisée sur tout le corps
- difficultés de respiration
- respiration sifflante de type asthmatique
- baisse de la tension artérielle
- accélération du pouls
- transpiration

Consultez votre médecin si vous pensez presenter cette sorte d'allergie à l'umuline avec Humalog-HumaPen.

E. Lipodystrophie

Si vous observez un épaississement de la peau ou des marques au point d'injection, consultez votre médecin.

Veuillez également consulter votre médecin en cas d'observation d'un autre effet secondaire quel qu'il soit.

Conditions de stockage d'Humalog - HumaPen

Conservez Humalog - HumaPen au réfrigérateur, à une température comprise entre + 2° et + 8° C. Ne le laissez jamais à proximité d'une source de chaleur ou en plein soleil. Ne pas congeler Humalog - HumaPen. S'il ne vous est pas possible de conserver votre Humalog - HumaPen au réfrigérateur, vous pouvez le garder à température ambiante (inférieure à 30° C) pendant 28 jours maximum. Ne laissez pas votre stylo en cours d'utilisation au réfrigérateur. Ne laissez pas les médicaments à la portée des enfants. N'utilisez pas votre médicament au-delà de la date limite d'utilisation.

Souvenez-vous : ce médicament vous est exclusivement destiné. Ne le donnez jamais à une autre personne, cela pourrait lui être nocif, même si les symptômes sont identiques aux vôtres.

"Humalog" et "HumaPen" sont des noms de marque d'Eli Lilly and Company (USA).

MANUEL D'UTILISATION.

Sera incorporé à la notice d’information pour le patient, ou placé à part selon l’espace disponible.



HumaPen

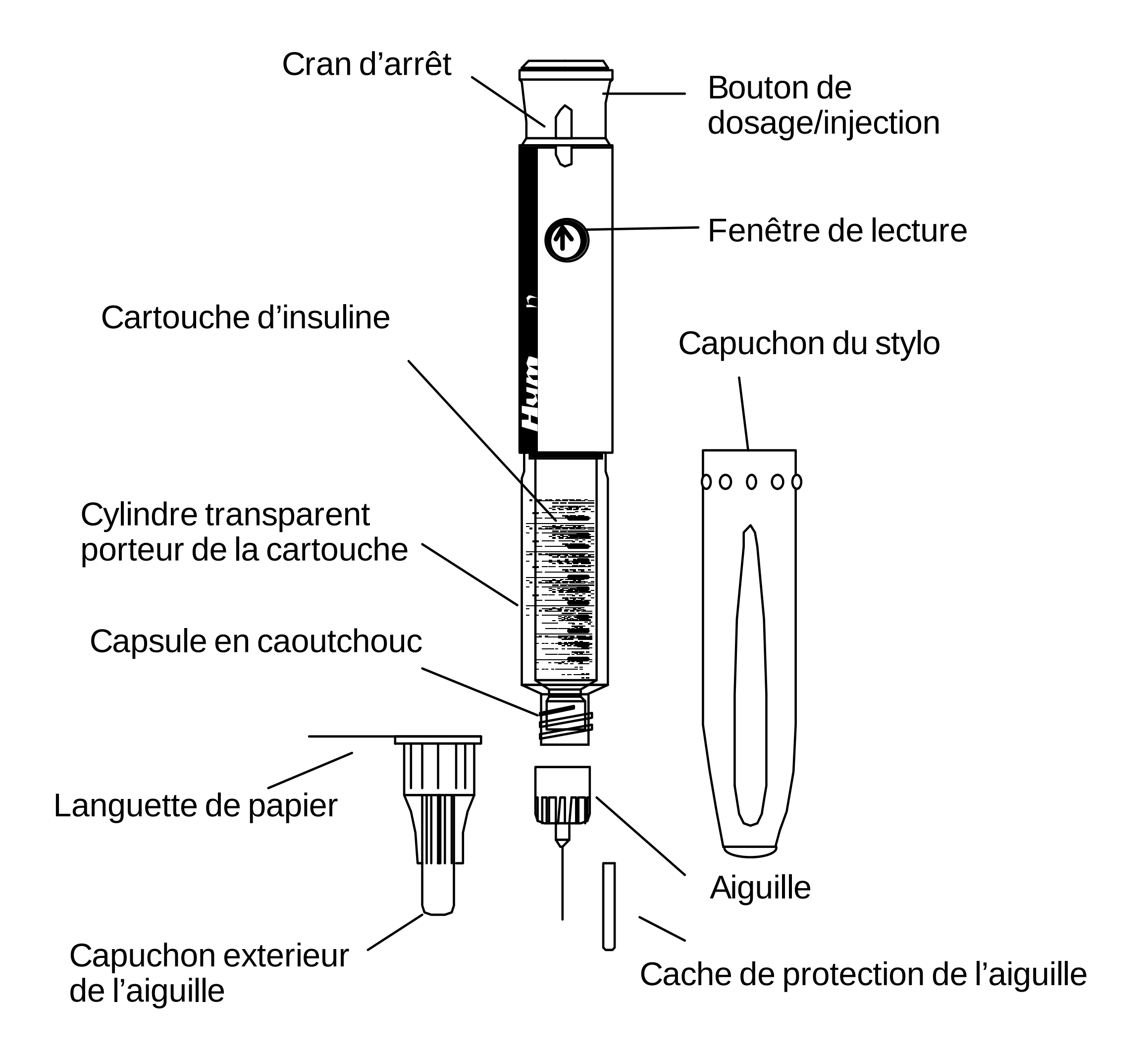
Instructions pour l'utilisation.

Lisez et suivez ces instructions d’utilisation attentivement. Une lecture erronnée de ces instructions peut entraîner une imprécision de dose.

Caractéristiques du stylo :

- Stylo pré-rempli jetable multi-doses contenant 300 unités d’insuline.
- Délivre jusqu'à 60 unités d'insuline par dose, les doses évoluant par paliers de 1 unité.
- Facile d’emploi, de taille compacte.

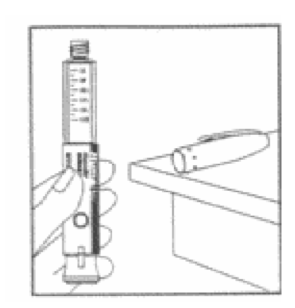




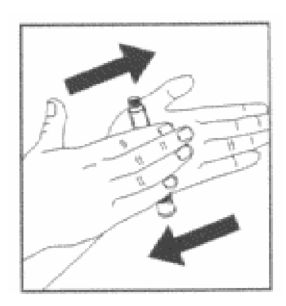
I. Preparation d'une dose

1. Retirez le capuchon du stylo

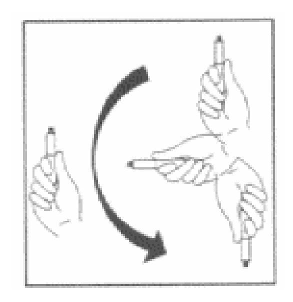
2. Vérifiez que votre stylo pré-rempli contient le type d'insuline prévu.



3. Si vous utilisez une suspension d'insuline NPH ou un mŽlange d'insuline (trouble), faites rouler le stylo d'avant en arrière entre vos mains 10 fois .

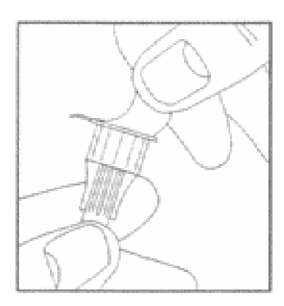


4. Faites pivoter alors le stylo de haut en bas doucement, 10 fois jusqu'à la remise en suspension de l'insuline. Les cartouches d'insuline troubles (NPH et mélanges) contiennent une petite bille de remise en suspension.

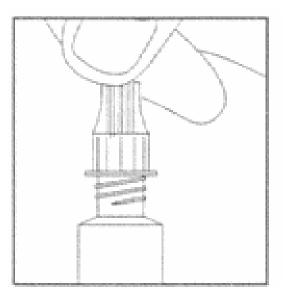


Mise en place de l'aiguille

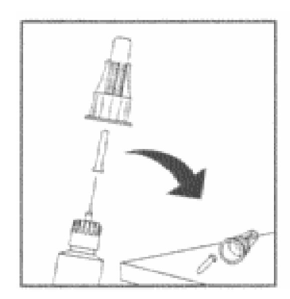
1. Retirez la languette en papier de l'aiguille munie de son capuchon.



2. Vissez à fond l’aiguille munie de son capuchon dans le sens des aiguilles d’une montre sur l’extrémité du stylo.



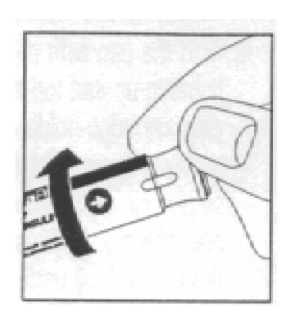
3. Tenez le stylo verticalement, l’aiguille dirigée vers le haut. Retirez le capuchon et le cache de protection de l’aiguille.



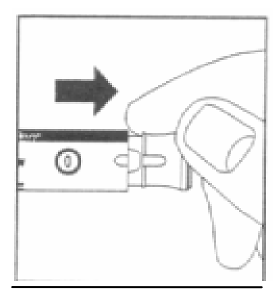
- Fixez toujours une aiguille avant d’amorcer le stylo, de sélectionner et d’injecter votre dose d’insuline.

Réglage du stylo (vérification du débit d’insuline).

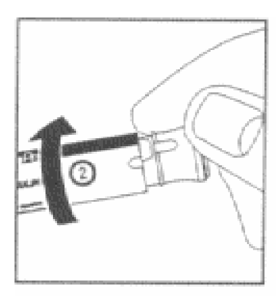
1. La flêche doit apparaître dans la fenêtre de lecture. Si la flêche n’est pas affichée, tournez le bouton de dosage /injection dans le sens des aiguilles d’une montre jusqu’à l’affichage de la flêche et jusqu’à ce que vous détectiez un cran d’arrêt.



2. Tirez le bouton de dosage/injection (dans le sens de la flêche) jusqu’à ce que le chiffre « 0 » apparaisse dans la fenêtre de lecture.La dose ne peut être réglée tant que le bouton de dosage/injection n’est pas tiré.

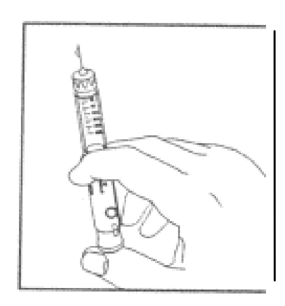


3. Tournez le bouton de dosage/injection dans le sens des aiguilles d'une montre jusqu'à l'affichage du chiffre « 2 ».



4. Tenez le stylo verticalement, l'aiguille dirigée vers le haut, et donnez de petites tapes sur le cylindre transparent porteur de la cartouche pour que toutes les bulles d'air présentes remontent à la surface. Pressez le bouton de dosage/injection jusqu'à ce qu'un déclic audible se produise. Une petite goutte d'insuline doit se former à l'extrémité de l'aiguille. Si la goutte d'insuline n'apparaît pas, répétez les étapes 1, 2, 3 et 4 ci-dessus.

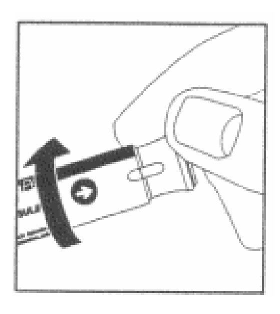
- Pensez à régler le stylo avant toute injection, (vérification du débit d'insuline). Un mauvais réglage du stylo peut entraîner une imprécision de dose.



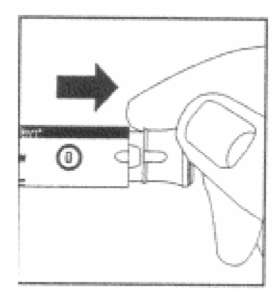
II. Sélection de la dose

- Pensez à fixer toujours une aiguille sur le stylo avant de l'amorcer, de sélectionner et d'injecter votre dose d'insuline.

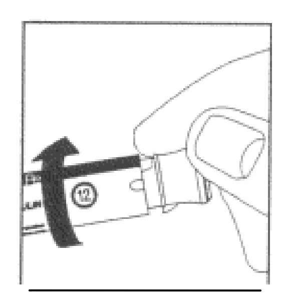
1. Tournez le bouton de dosage/injection dans le sens des aiguilles d'une montre jusqu'à ce que la flêche apparaisse dans la fenêtre de lecture et que vous détectiez un cran d'arrêt.



2. Tirez le bouton de dosage/injection (dans le sens de la flêche) jusqu'à ce que le chiffre « 0 » apparaisse dans la fenêtre de lecture. La dose ne peut être réglée tant que le bouton de dosage/injection n'est pas tiré.



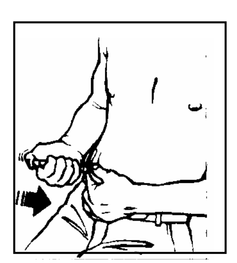
3. Tournez le bouton de dosage/injection dans le sens des aiguilles d'une montre jusqu'à ce que la dose désirée apparaisse dans la fenêtre de lecture. Dans le cas où une dose trop élevée est sélectionnée, tournez le bouton de dosage/injection vers l'arrière (dans le sens contraire des aiguilles d'une montre) jusqu'à ce que la dose correcte soit affichée. Vous ne pouvez pas sélectionner de dose supérieure au nombre d'unités restant dans la cartouche.



III. Injection de la dose

- Pensez à fixer une aiguille sur le stylo avant de l'amorcer, de sélectionner et et injecter votre dose d'insuline. *

1. Nettoyer la peau et piquez la comme on vous l'a appris. Pratiquez l'injection d'insuline en appuyant sur le bouton de dosage/injection jusqu'à ce que se produise un déclic audible. Attendez 5 seconde avant de retirez l'aiguille.

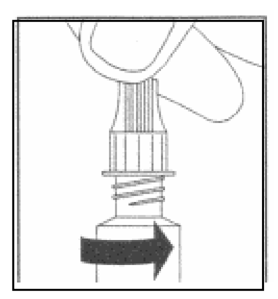


Après l'injection de votre dose d'insuline un « losange »◆ ou une flêche apparaîtra dans la fenêtre de lecture.

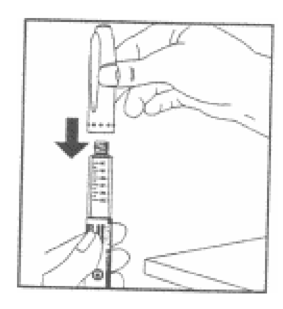
- Vous ne pouvez modifier la dose sénectionnée tant que vous maintenez le bouton de dosage/injection appuyé.

* Si vous avez sélectionné une dose et pressé le bouton de dosage/injection sans avoir fixé d'aiguille au stylo, ou , si l'aiguille est bouchée reportez-vous à la rubrique « Questions et Réponses ».

2. Replacez le capuchon de l’aiguille, et jetez la selon les consignes de sécurité.



3. Replacer le capuchon de l’HumaPen.



4. Ne conservez pas le stylo portant une aiguille.

5. Injections ultérieures

Vérifiez toujours que le bouton de dosage/injection est complètement enfoncé et que la flêche apparaît dans la fenêtre de lecture avant de réutiliser le stylo. Puis, procéder selon les étapes, Préparation d’une dose, Sélection de la dose, et Injection de la dose.

- Utilisez toujours une nouvelle aiguille lors de chaque injection.

Questions et reponses

PROBLEMES	SOLUTIONS
Vous avez sélectionné la dose et pressé le bouton de dosage/injection sans aiguille ou avec une aiguille bouchée.	Afin d’obtenir une dose précise, vous devez: - fixer une nouvelle aiguille - pressez complètement le bouton de dosage/injection (et ce, même si le chiffre « 0 » apparaît dans la fenêtre de lecture) - régler le stylo
Vous avez sélectionné une dose trop élevée ou trop faible	Si vous n’avez pas encore pressé le bouton de dosage/injection, tournez le vers l’arrière ou vers l’avant pour corriger la dose. Si vous avez déjà pressé ce bouton, la dose sélectionnée ne pourra être modifiée tant que vous maintenez le bouton de dosage/injection appuyé.
Vous voulez vérifier la quantité d'insuline disponible dans la cartouche.	Tenez le stylo verticalement, l'aiguille dirigée vers le bas. L'échelle (20 unités entre chaque trait) figurant sur le cylindre porteur de la cartouche indique le nombre approximatif d'unités restantes. Cette échelle ne peut être utilisée pour mesurer une dose d’insuline.
Vous n'arrivez pas à programmer la totalité de votre dose.	Le stylo est formulé de manière à ce que vous ne pouviez pas programmer plus d'unités d'insuline qu'il n'en reste dans le stylo. S’il reste une dose partielle d’insuline dans le stylo vous pouvez soit 1. injecter cette dose partielle et compléter la dose en

	utilisant un stylo neuf soit 2. injecter la dose désirée complète avec un stylo neuf.

Remarques importantes

- Lisez attentivement le manuel d'utilisation d'HumaPen avant de l'utiliser.
- Une lecture erronnée du manuel d'instruction peut résulter en une dose d'insuline inexacte.
- Pensez à fixer l'aiguille avant le réglage du stylo, la sélection de la dose et l'injection de votre insuline.
- Ne partagez pas votre Humapen avec qui que ce soit.
- L'échelle figurant sur le cylindre porteur de la cartouche d'insuline donne une valeur estimée de la quantité d'insuline restant dans la cartouche. Ne pas utiliser cette échelle pour mesurer la dose d'insuline.
- Ne laissez pas le stylo HumaPen à la portée des enfants.
- En cours d'utilisation, HumaPen peut être conservé à température ambiante durant 28 jours maximum. Avant première utilisation, votre HumaPen doit être conservé dans un endroit frais (2°-8°C), de préférence au réfrigérateur mais ne doit pas être congelé.
- N'exposez pas les stylos ni à une température excessive (basse ou élevée) ni au soleil. Ne pas utiliser d'insuline congelée.
- Ne pas conserver le stylo HumaPen l'aiguille fixée dessus. Ceci pourrait entraîner une fuite d'insuline, la formation de bulles d'air ou un colmatage de l'aiguille suite à la formation de cristaux. Utiliser une nouvelle aiguille à chaque injection.
- Ayez toujours avec vous un stylo HumaPen supplémentaire au cas où vous perdriez ou endommageriez celui que vous utilisez.
- Tout changement d'insuline doit se faire sous strict contrôle médical.

Pour toute information, vous pouvez contactez le représentant local de ELI LILLY Netherland B.V.

Tiedotus Suomessa: Oy Eli Lilly Finland Ab, PL 16, 01641 Vantaa. Tel: 09-85 45 250
Information lämnas i Finland av: Oy Eli Lilly Finland Ab, Box 16, 01641 Vanda.
Tel: 09-85 45 250.

Information lämnas i Sverige av: Eli Lilly Sweden AB, Box 30037, 10425 Stockholm.
Tel: 08 -619 94 50.

Indirizzo per le comunicazioni in Italia: Eli Lilly Italia Spa, Via Gramsci 731/733,
50019 Sesto Fiorentino (FI). Tel: (0)55 42571

Kontaktadresse in Österreich: Eli Lilly Ges. m.b.H., Barichgasse 40-42, A-1030 Wien.
Tel: 711 78/412.

Kontaktadresse in Deutschland: Lilly Deutschland GmbH, Niederlassung in 61343 Bad Homburg. Tel: 06172 273 426 Fax: 06172 273 230

Dirección de contacto en España: Lilly, S.A. , Avda. de la Industria 30, Poligono Industrial de Alcobendas, Alcobendas, 28100 Madrid. Tel: (91) 6 635 000.

Pessoas a contactar em Portugal: Lilly Farma, Produtos Farmacêuticos, LDA, Rua Dr. Antonio Loureiro Borges, 4- Piso 3, Arquiparque- Miraflores, 1495 Alges. Tel: (1) 412 6600

□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□
□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□
□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□
□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□□

Kontakt België/Luxemburg. Contact Belgique/Luxembourg. Kontakt Belgien/Luxemburg: s.a. Eli Lilly Benelux n.v. -a.g., Rue de l'Etuve, 52/1, Stoofstraat, Bruxelles 1000 Brussel.
Tel: (02) 548 84 84.

Kontakt i Danmark: Eli Lilly Danmark A/S, Thoravej 4, 2400 København NV. Tlf: 38 16 86 00.

Pour toute information contacter en France: Lilly France, 203 Bureaux de la Colline,
92213 Saint-Cloud. Tel: 01 49 11 34 34

For information in Ireland and the UK: Eli Lilly and Co. Ltd, Dextra Court, Chapel Hill, Basingstoke, Hampshire, RG21 5SY. Tel: (0)1256 315000

Informatie in Nederland: Eli Lilly Nederland BV, Krijtwal 17-23, 3432 ZT, Nieuwegein, Nederland. Tel: 30 60 25 800